

P-2020/1240

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0002586**Solicitud de patente a nombre de **ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ARROWHEAD PHARMACEUTICALS, INC., solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **18724** notificado electrónicamente el 30 de noviembre de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de treinta y siete (7) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 04 de marzo de 2020. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** Se modificó la reivindicación 1 limitando drásticamente su alcance. Para ello, se establecieron las secuencias de nucleótido de la cadena antisentido, se eliminaron las referencias a las Tablas 2 a 4, y se estableció el grupo diana que caracteriza la invención.

- 2.2.** Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 6, 8 a 14, 16, 25, 26, 30 a 32, 36 a 38, 44, y 47 a 63.
- 2.3.** Se incluyeron nuevas reivindicaciones 24 a 37. Estas nuevas reivindicaciones encuentran soporte en la descripción tal como se presentó originalmente, por ejemplo, en las tablas 2 a 4 y en las reivindicaciones originalmente presentadas.
- 2.4.** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones remanentes en vista de las modificaciones antes descritas.
- 2.5.** Se modificó la redacción de las antiguas reivindicaciones 7, 15, 17 a 24, 27, 29, 33 a 35, 39 a 43, 45 y 46 (renumeradas como reivindicaciones 2 a 23) para mejorar su claridad.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Al respecto, amablemente solicitamos tener en cuenta que estas modificaciones se hicieron tomando en consideración el capítulo reivindicatorio que fue concedido por la oficina estadounidense de marcas y patentes USPTO en la patente US 10,597,657.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que se proceda a realizar un nuevo examen de patentabilidad, toda vez que junto a la presente respuesta se presenta un capítulo reivindicatorio referido a un grupo inventivo distinto al estudiado en el Oficio No. 18724, para lo cual se anexa el respectivo pago de la tasa correspondiente.

3. Materia no patentable

3.1 Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 47 a 59 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3.2 Reivindicaciones relativas a uso

De manera similar, el examinador señala que el objeto de las antiguas reivindicaciones 60 a 63 tampoco sería patentable por cuanto se refieren al uso dado al iARN reclamado.

Al respecto, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial, superando así las objeciones del examinador.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

4.1 El examinador señala que las reivindicaciones 1, 3, 26, 27, 33 y 34 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque emplean términos que no permiten definir claramente las características técnicas estructurales de la materia reclamada. En particular, el examinador señala que las reivindicaciones hacen referencia a porcentajes de identidad y a nucleótidos con longitudes que no han sido exploradas por la solicitud.

Frente a lo anterior, amablemente me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada de modo que ahora establece las características estructurales (SEQ ID NO:) de la cadena antisentido, a la vez que señala que todos los nucleótidos en la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados y que la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende N-acetil-galactosamina.

Por otra parte, la redacción de las reivindicaciones 27, 33 y 34 (renumeradas como reivindicaciones 12, 14 y 15) fue modificada para eliminar términos imprecisos ("*al menos*" y "*parcialmente*"), referencias a porcentajes de identidad, y definir un rango más concreto de longitud de las cadenas, definiendo así las características estructurales de los iARN reclamados y limitando su alcance. Asimismo, las reivindicaciones 3 y 26 fueron eliminadas del pliego modificado.

De esta manera, las características técnicas esenciales de la materia reclamada se encuentran adecuadamente mencionadas en las reivindicaciones independientes y dependientes, por lo que la objeción a este respecto ha quedado superada.

4.2 El examinador menciona que las reivindicaciones 1 a 3, 8 a 11, 14, 15, 25 y 44 no son claras porque definen la materia reclamada haciendo referencia a elementos de la descripción, tales como tablas y denominaciones arbitrarias.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que, siguiendo las amables sugerencias del examinador, el solicitante ha eliminado las referencias a las tablas y ha modificado las reivindicaciones de modo que ahora se incluyen las estructuras de los grupos diana mencionados. De este modo, la objeción ha sido superada.

4.3 El examinador menciona que las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 7, 26 a 28, 33, 34 no son claras porque emplean los términos “*al menos*”, “*parcialmente*”, “*sustancialmente*”, “*y/o*”, “*consiste esencialmente en*” o “*básicamente todos*”, que se consideran imprecisos o no limitativos.

Al respecto, por favor tenga en cuenta que los términos objetados no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Por lo tanto, amablemente solicito que se retire dicha objeción.

4.4 El examinador menciona que las reivindicaciones 10, 11, 25, 26, 27, 34 y 39 presentan errores de dependencia.

En relación con lo anterior, amablemente me permito señalar que la referencia a las tablas fue eliminada de las reivindicaciones, superando así las inconsistencias en las dependencias señaladas por el examinador. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción al respecto sea retirada.

4.5 El examinador indica que existe un error tipográfico en la reivindicación 46.

Frente a lo anterior, por favor tenga en cuenta que el error encontrado en la antigua reivindicación 46 (renumerada como reivindicación 23), fue corregido en el capítulo presentado junto al presente memorial. De esta forma, amablemente solicito que se de por superada la objeción al respecto.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4.6 Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla

o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Frente a lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio ha sido drásticamente restringido. En particular, se hace notar que el nuevo capítulo reivindicatorio establece que la cadena antisentido tiene al menos 21 nucleótidos de longitud y que la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción sí proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

Así, amablemente solicito que se de por superada la objeción con respecto a la descripción.

5. Unidad de Invención

El examinador manifiesta que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención, pues el elemento común a las distintas invenciones reclamadas agente de iARN que inhibe la expresión del gen APOC3, habría sido anticipado por el documento WO2010083615. De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 816 grupos inventivos distintos.

Con respecto a lo anterior me permito recalcar que, la reivindicación 1 ha sido limitada a aquellos agentes de iARN que incluyen una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 o la SEQ ID NO: 5.

Ahora bien, el examinador había señalado que los agentes de iARN caracterizados por dichas secuencias hacían parte de grupos inventivos distintos, a saber, Grupos 787 y 788. No obstante, el solicitante desea resaltar que dichas secuencias se diferencian únicamente en los nucleótidos del extremo 3', por lo que pertenecen al mismo grupo inventivo:

SEQ ID NO: 3 UCACUGAGAAUACUGUCCCUC;

SEQ ID NO: 5 UCACUGAGAAUACUGUCCCGU;

Por lo tanto, los agentes de iARN ahora reivindicados comparten un concepto común inventivo (secuencias de la cadena antisentido) el cual no había sido revelado en los documentos del arte previo, como se verá a continuación. Por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486.

De esta manera, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.

6. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que el grupo inventivo 1 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **D1** (WO2014205451).

A este respecto, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, considero pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

De este modo, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención definida en las nuevas

reivindicaciones está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en el documento D1, lo cual no sucede en este caso.

En particular, se hace notar que el estudio de novedad presentado en el Oficio No. 18724 no es aplicable a la materia actualmente reclamada, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere a un grupo inventivo que cuenta con características técnicas estructurales distintas a las del grupo que fue examinado en dicho oficio.

Por lo tanto, amablemente solicito que se proceda a estudiar el nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, como se mencionó previamente, ha sido considerado como nuevo e inventivo por la Oficina Estadounidense de Patentes y Marcas (USPTO), que emitió la Patente No. 10,597,657 para la solicitud equivalente.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La materia de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iii) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

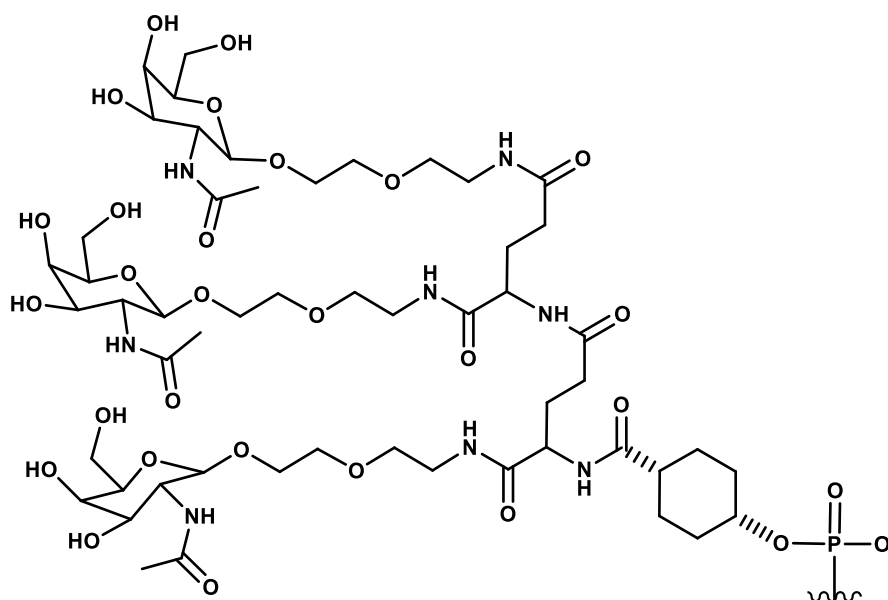
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por treinta y siete (7) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.
- Recibo de pago por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

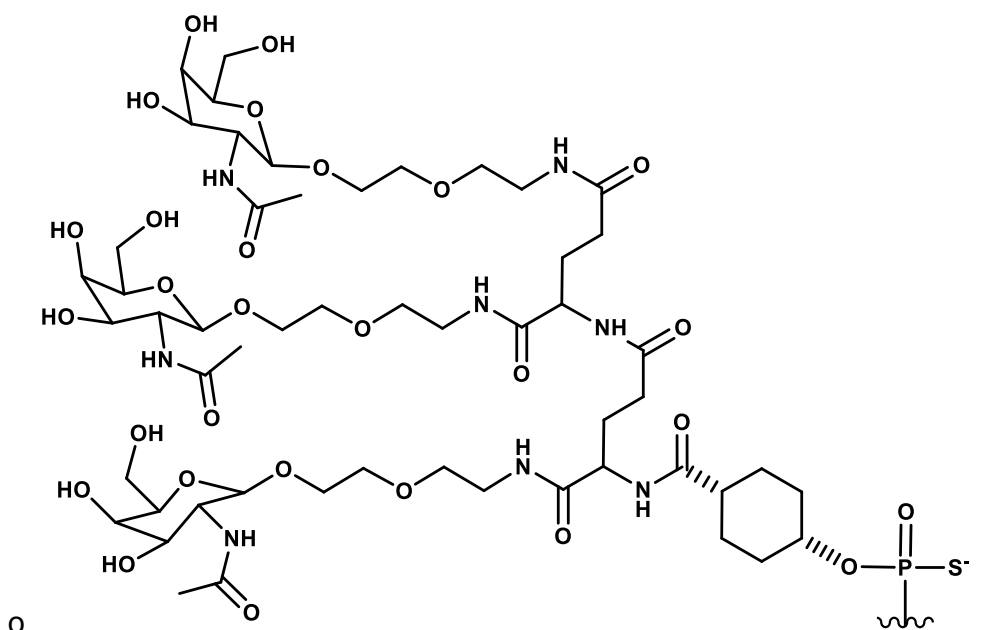
Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Reivindicaciones

1. Un agente de iARN para inhibir la expresión de un gen APOC3, que comprende:
 - (a) una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consta de (5' → 3'):
 - (i) UCACUGAGAAUACUGUCCUC (SEQ ID NO: 3); y
 - (ii) UCACUGAGAAUACUGUCCGU (SEQ ID NO: 5); y
 - (b) una cadena sentido que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la cadena antisentido:
donde todos los nucleótidos en la cadena antisentido y la cadena sentido son nucleótidos modificados, y
en donde la cadena sentido está unida a un grupo diana que comprende *N*-acetil-galactosamina.
2. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde los nucleótidos modificados son nucleótidos 2'-O-metilo, nucleótidos 2'-fluoro, o combinaciones de los mismos.
3. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana comprende la





4. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el grupo diana está conjugado con el extremo terminal 5' de la cadena sentido.
5. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la cadena sentido tiene entre 21 y 30 nucleótidos de longitud, y la cadena antisentido tiene entre 21 y 30 nucleótidos de longitud.
6. El agente de iARN de la reivindicación 5, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 21 y 27 nucleótidos de longitud.
7. El agente de iARN de la reivindicación 6, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene entre 21 y 24 nucleótidos de longitud.
8. El agente de iARN de la reivindicación 7, donde cada una de la cadena sentido y la cadena antisentido tiene 21 nucleótidos de longitud.
9. El agente de iARN de la reivindicación 8, donde el agente de iARN tiene dos extremos romos.
10. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la cadena sentido comprende uno o dos casquetes de extremos.

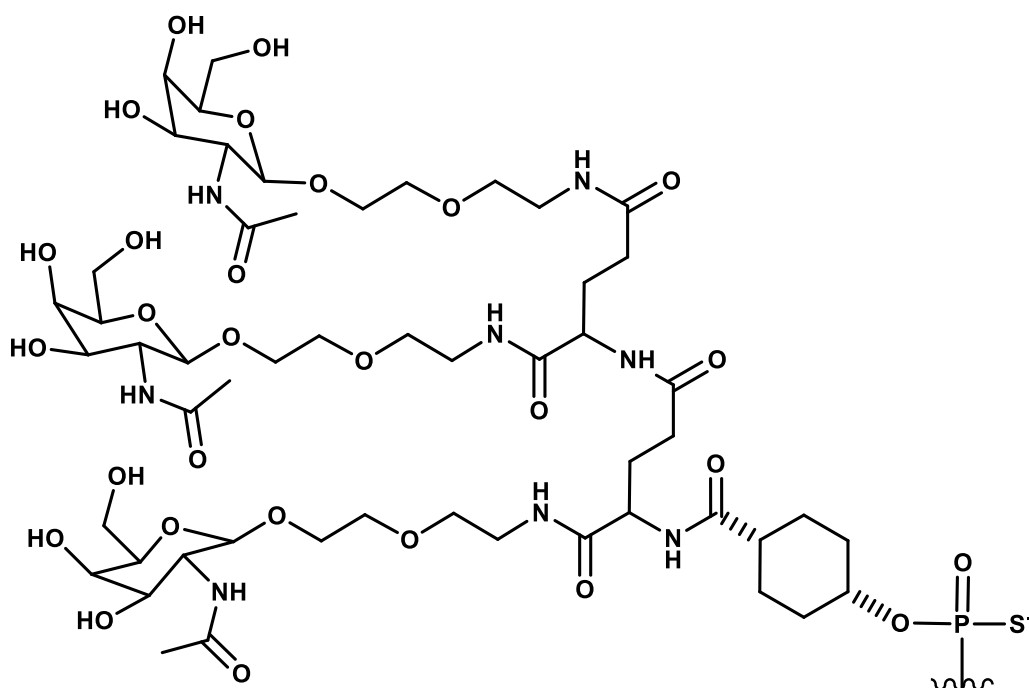
11. El agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos.
12. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):
GAGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:16);
ACGGGACAGUAUUCUCAGUIA (SEQ ID NO:18); y
GAGGGACAGUAUUCUCAGUGA (SEQ ID NO:21);
donde I representa un nucleótido de inosina.
13. El agente de iARN de la reivindicación 12, donde la cadena sentido además incluye residuos abásicos invertidos en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.
14. El agente de iARN de la reivindicación 1 en donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (5' → 3'):
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2);
usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); y
usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6);
donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s representa un enlace fosforotioato.
15. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena sentido la secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de (5' → 3'):
gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15);
acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17);
gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19); y
gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20);

donde a, c, g, i y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina, y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf, If y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina,

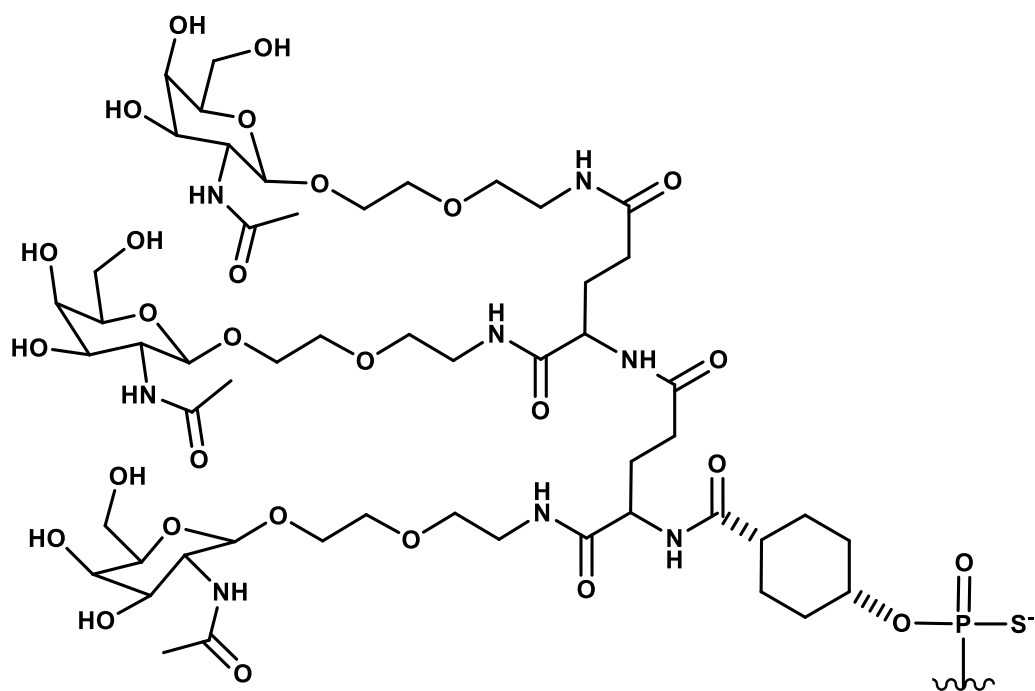
2'-fluoro inosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.

16. El agente de iARN de la reivindicación 14 o reivindicación 15, donde la cadena sentido además incluye un residuo abásico invertido en el extremo terminal 3' o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o la cadena sentido incluye un residuo abásico invertido en el extremo terminal 3' y en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos.
17. El agente de iARN de la reivindicación 1, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex que se selecciona del grupo que consiste en: AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501); AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572); AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557); y AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
18. El agente de iARN de la reivindicación 39, donde el agente de iARN tiene una estructura de dúplex AD05251 (SEQ ID NO: 2 y 501).
19. Una composición que comprende el agente de iARN de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición que comprende el agente de iARN de la reivindicación 14, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Una composición que comprende el agente de iARN de la reivindicación 15, donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde la composición además comprende un segundo agente de iARN para inhibir la expresión de un gen de APOC3.
23. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde la composición comprende además uno o más productos terapéuticos adicionales.

24. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:2); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
25. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:15), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.
26. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucaguia (invAb) (SEQ ID NO:501), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

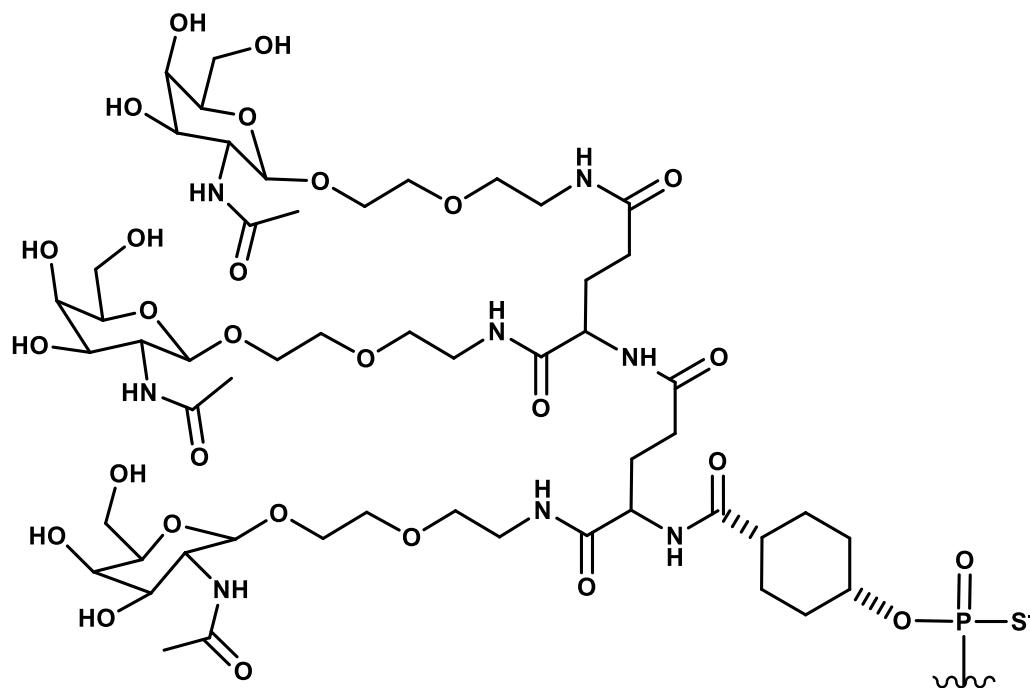


27. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') gagggacaGfUfAfuucucaguga (SEQ ID NO:20), donde a, c, g y u representan 2'-O -metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metilguanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal del nucleótido secuencia.
28. El agente de iARN de la reivindicación 24, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfUfAfuucucagugas (invAb) (SEQ ID NO:482), donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



29. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsasCfuGfagaauAfcUfgUfcCfcGfsu (SEQ ID NO:4); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metiluridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
30. El agente de iARN de la reivindicación 29, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') acgggacaGfUfAfuucucagua (SEQ ID NO:17), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoroadenosina, 2'-fluorocitidina, 2'-fluoroguanosina y 2'-fluorouridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.
31. El agente de iARN de la reivindicación 29, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sacgggacaGfUfAfuucucaguas (invAb) (SEQ ID NO:572),

donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:

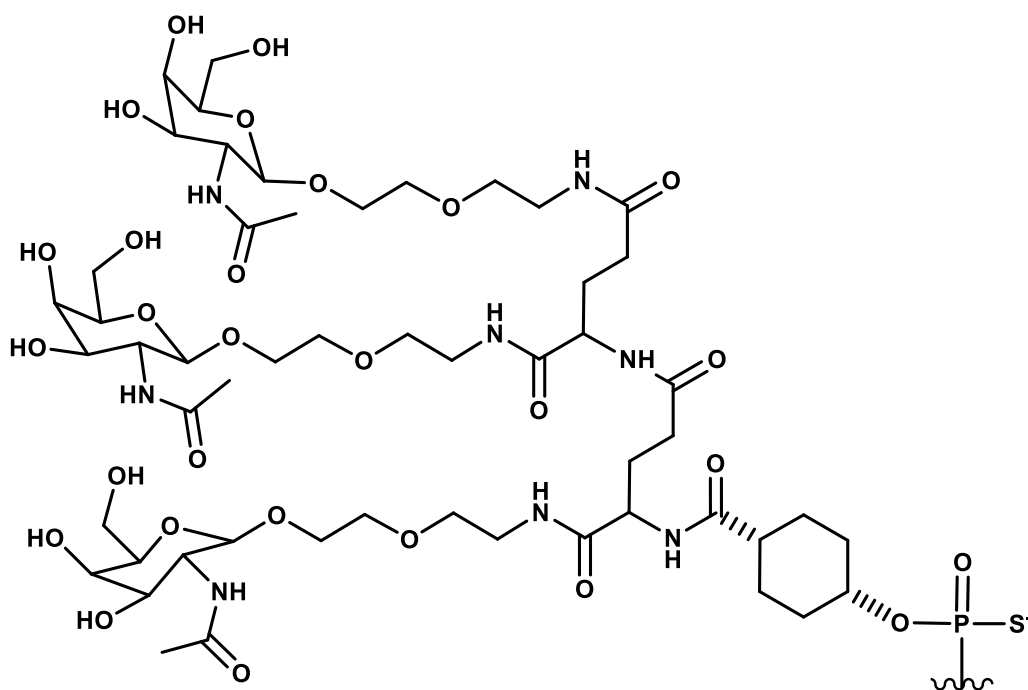


32. El agente de iARN de la reivindicación 14, donde la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') usCfsascugagaauAfcUfgUfcCfcUfsc (SEQ ID NO:6); donde a, c, g y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina y 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y s representa un enlace fosforotioato.
33. El agente de iARN de la reivindicación 32, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') gagggacaGfuAfuUfcucagua (SEQ ID NO:19), donde a, c, g, i, y u representan 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina o 2'-O-metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf representan 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; y donde la cadena sentido incluye opcionalmente residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal o en el extremo 5' de la secuencia de nucleótidos, o donde la cadena sentido incluye

residuos abásicos invertidos en el extremo 3' terminal y en el extremo 5' terminal de la secuencia de nucleótidos.

34. El agente de iARN de la reivindicación 32, donde la cadena sentido comprende la secuencia de nucleótidos (5' → 3') (NAG37)s(invAb)sgagggacaGfuAfuUfcucaguia (invAb) (SEQ ID NO:557),

donde a, c, g, i y u son 2'-O-metil adenosina, 2'-O-metil citidina, 2'-O-metil guanosina, 2'-O-metil inosina y 2'-O- metil uridina, respectivamente; Af, Cf, Gf y Uf son 2'-fluoro adenosina, 2'-fluoro citidina, 2'-fluoro guanosina y 2'-fluoro uridina, respectivamente; s es un enlace fosforotioato; (invAb) es un residuo de desoxirribosa abásico invertido y (NAG37)s tiene la siguiente estructura química:



35. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05169 (SEQ ID NO: 2 y 482).
36. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05876 (SEQ ID NO: 4 y 572).
37. El agente de iARN de la reivindicación 17, en donde el agente de iARN tiene la estructura dúplex de AD05769 (SEQ ID NO: 6 y 557).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002586
Recibo: 22-14777
Fecha: 23/02/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 640169
CUS: 1338934045

Patente PCT
AGENTES DE IARN Y COMPOSICIONES PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA C-III
(APOC3)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 1,367,500